

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

FALÊNCIA OVARICA PRECOCE, PORQUÊ?

Diane Francisca Machado Pimenta

Orientador – **Dr. Margarida Isabel Rodrigues da Costa Sousa Pereira**

Porto, 2016

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

Ano Letivo 2015/2016

FALÊNCIA OVARICA PRECOCE, PORQUÊ?

Diane Francisca Machado Pimenta

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira, n° 228, 4050-313 Porto, Portugal

Dr. Margarida Isabel Rodrigues da Costa Sousa Pereira

Professora Auxiliar Convidada da Unidade Curricular de Ginecologia do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Materno-Infantil do Norte (CMIN) / Centro Hospitalar do Porto

Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

RESUMO

Introdução: A falência ovárica precoce (FOP) é definida como a perda da função ovárica em mulheres com menos de 40 anos de idade. Corresponde a um estado de depleção completa dos folículos primordiais, caracterizado por amenorreia e hipoestrogenismo hipergonadotrópico. A FOP pode ser explicada por mecanismos que levam a perda folicular acelerada, a incapacidade dos folículos em responder aos sinais ovulatórios, ou a depleção da reserva ovárica inicial. Em relação às manifestações clínicas, a FOP associa-se a vários sinais e sintomas secundários ao hipoestrogenismo, sendo que a infertilidade é a consequência com maior relevo para estas mulheres.

Objetivo: Pelo facto da FOP ter um impacto biopsicossocial importante na vida destas mulheres, tornou-se relevante estudar nestes últimos anos as diferentes etiologias possíveis para o aparecimento de FOP. Estas causas foram assim investigadas a partir do conhecimento da fisiologia normal do desenvolvimento ovárico, estudando os mecanismos moleculares e genéticos suscetíveis de levar ao desenvolvimento da doença.

Desenvolvimento: A depleção folicular acelerada é o mecanismo mais frequentemente envolvido na patogénese da FOP. Causas genéticas são responsáveis pela maior parte dos casos, desde mutações pontuais a síndromes pleiotrópicas. Esta depleção pode ainda estar relacionada com doenças autoimunes, toxinas ováricas, infeções víricas e eventos iatrogénicos. A FOP pode também associar-se a hipogonadismo primário sem depleção folicular, onde ocorre disgenesia gonadal por resistência às gonadotropinas.

Conclusão: A FOP pode então ser causada por uma panóplia de doenças, sendo que o síndrome de Turner e o síndrome do X-frágil são os síndromes mais frequentemente associados à doença. No entanto, em 75% dos casos, a etiologia da FOP ainda resta desconhecida. Desta forma, são necessários mais estudos para o completo conhecimento das diferentes etiologias da FOP, permitindo assim aumentar a capacidade de diagnóstico da doença, e o planeamento atempado das vidas familiares destas mulheres.

Palavras-chave: falência ovárica precoce, insuficiência ovárica primária, menopausa precoce, anomalias cromossómicas e infertilidade.

ABSTRACT

Introduction: Premature ovarian failure (POF) is defined as the loss of ovarian function in women younger than 40 years old. This pathology corresponds to a state of complete depletion of primordial follicles, characterized by amenorrhea and hypergonadotropic estrogen deprivation. POF may be explained by mechanisms that lead to accelerated follicular loss, inability of follicles to respond to ovulatory signals, or depletion of initial ovarian reserve. Regarding clinical manifestations, POF can be associated with various signs and symptoms due to estrogen deprivation, as well as infertility, which is the most significant consequence for these women.

Objective: Because POF has an important biopsychosocial impact on the lives of these women, it became relevant to study, in the last years, the various possible etiologies for the onset of POF. These causes were investigated on the basis of the knowledge of normal ovarian physiology and development, reviewing the molecular and genetics mechanisms which can lead to the development of the disease.

Development: The accelerated follicular depletion is the mechanism most often involved in the pathogenesis of POF. Genetic causes are responsible for most cases, from point mutations to pleiotropic syndromes. This follicular depletion can be associated with autoimmune diseases, ovarian toxins, viral infections and iatrogenic events too. In the case of primary hypogonadism without follicular depletion, POF can occur because of gonadal dysgenesis and gonadotropins resistance.

Conclusion: POF may be caused by a multitude of diseases, being Turner syndrome and Fragile-X syndrome the most commonly associated with ovarian failure. However, in 75% of cases, the etiology of POF remains unknown. Thus, further studies are needed for the complete understanding of the different etiologies of POF, increasing in this way the diagnostic capabilities of the disease and allowing the timely planning of family lives of these women.

Keywords: premature ovarian failure, primary ovarian failure, early menopause, infertility and chromosomal abnormalities.

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	6
1 Introdução.....	8
2 Desenvolvimento Ovário Normal.....	9
2.1 Diferenciação de Células Germinativas	9
2.2 Crescimento Folicular Contínuo	10
2.3 Atresia Folicular Contínua.....	11
3 Manifestações Da Falência Ovária Precoce.....	12
4 Patogênese Da Falência Ovária Precoce.....	13
4.1 Depleção Da Reserva Folicular Inicial	14
4.2 Depleção Folicular Acelerada	15
4.2.1 Defeitos do Cromossoma X	15
4.2.2 Síndromes Genéticas Pleiotrópicas	18
4.2.3 Genes Candidatos para a Falência Ovária Precoce.....	23
4.2.4 Insuficiência Ovária Autoimune.....	29
4.2.5 Toxinas Ováricas.....	30
4.2.6 Causas Iatrogênicas	32
4.3 Hipogonadismo Primário Sem Depleção Folicular	33
4.3.1 Defeitos Enzimáticos Esteroidogênicos	33
4.3.2 Defeitos nos Recetores das Gonadotropinas.....	36
5 Conclusões.....	37
6 Referências Bibliográficas	39

LISTA DE ABREVIATURAS

FOP – Falência ovárica precoce

FSH – *Follicle-stimulating hormone* / Hormona folículo-estimulante

LH – *Luteinizing hormone* / Hormona luteinizante

PGRMC1 – *Progesterone receptor membrane component 1* / Componente 1 do recetor membranar da progesterona

FMR1 – *Familial mental retardation 1* / Atraso mental familiar 1

BPES – *Blepharophimosis/ptosis/epicanthus-inversus syndrome* / Síndrome de blefarofimose/ptose/epicanto-inverso

FOX – *Forkhead transcription factor* / Fator de transcrição forkhead

GDF – *Growth differentiation factor* / Fator de diferenciação do crescimento

TGF β – *Transforming growth factor beta* / Fator de crescimento de transformação beta

BMP – *Bone morphogenetic protein* / Proteína morfogénica do osso

PEO – *Progressive external ophtalmoplegia* / Oftalmoplegia externa progressiva

DNA – *Deoxyribonucleic acid* / Ácido desoxirribonucleico

FIGLA – *Factor in the germline alpha* / Fator da linha germinativa alpha

NOBOX – *Newborn ovary homeobox* / Fator homeobox do ovário do recém-nascido

SOHLH – *Spermatogenesis and oogenesis-specific basic hélix-loop-hélix* / Fator específico da oogénese e da espermatogénese

PI3K – *Phosphoinositide 3-kinase* / Fosfoinositídeo 3-quinase

CDKN1B – *Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B* / Inibidor 1B da quinase dependente de ciclinas

NANOS3 – *Nanos homolog 3 drosophila* / Homólogo 3 do gene nanos da drosófila

PGC – *Primordial germ cells* / Células germinativas primordiais

NR5A1 – *Nuclear receptor subfamily 5 group A member 1* / Membro 1 do grupo A da subfamília 5 dos recetores nucleares

AMH – *Anti-müllerian hormone* / Hormona anti-mülleriana

StAR – *Steroidogenic acute regulatory protein* / Proteína reguladora aguda da esteroidegénese

CYP – *Cytochrome P450* / Citocromo P450

ESR1 – *Estrogen receptor 1* / Recetor de estrogénio 1

AR – *Androgen receptor* / Recetor de androgénio

FSHR – *Follicle-stimulating hormone receptor* / Recetor da hormona folículo-estimulante

LHR – *Luteinizing hormone receptor* / Recetor da hormona luteinizante

1 INTRODUÇÃO

A falência ovárica precoce (FOP), também chamada de insuficiência ovárica primária ou menopausa precoce, é uma causa comum de infertilidade nas mulheres. É descrita como a perda da função ovárica nas mulheres com menos de 40 anos de idade, e afeta cerca de 1% destas mulheres (0,1% das mulheres com menos de 30 anos). Caracteriza-se por hipogonadismo primário, e manifesta-se por oligomenorreia ou amenorreia de pelo menos 4 a 6 meses, hipoestrogenismo e níveis séricos da hormona folículo-estimulante (FSH) superiores a 40 IU/L. [2,3,4,24,32,33,35]

As mulheres com falência ovárica precoce, pelo facto de possuírem hipoestrogenismo, apresentam maior risco em desenvolver osteoporose, osteoartrite e doenças cardiovasculares. No entanto, a complicação com maior impacto psicológico nestas mulheres é a perda da fertilidade. Esta dificuldade em engravidar pode ser provocada por uma multitude de etiologias que levam a perda acelerada de folículos, a incapacidade dos folículos em responder aos sinais ovulatórios, ou a diminuição da reserva ovárica ao nascimento. [3,36]

Objetivos

Este trabalho está direccionado para a descrição destas diferentes causas que podem levar ao desenvolvimento de FOP, nomeadamente causas genéticas, autoimunes, tóxicas e iatrogénicas. [32]

De forma a se perceber estas diferentes etiologias, é essencial o estudo da fisiopatologia da doença a partir das suas alterações moleculares e genéticas. Este tipo de conhecimento permitirá uma melhor compreensão da patogénese da doença, e desta forma, identificar no futuro biomarcadores que facilitarão o reconhecimento precoce da FOP, permitindo assim o planeamento atempado da vida familiar destas mulheres. [1]

Métodos

Com base nos arquivos científicos biomédicos *Pubmed* e *UpToDate*, foram investigados artigos de estudos primários, revisões sistemáticas e meta-análises, utilizando os seguintes conceitos chave: falência ovárica precoce, insuficiência ovárica primaria, menopausa precoce, anomalias cromossómicas, infertilidade e amenorreia.

Após uma leitura integral dos artigos encontrados, foram escolhidos aqueles com maior interesse para este trabalho. Para além disso, ainda foi incluída uma bibliografia adicional conforme a necessidade de estudar os artigos primários referidos nas revisões, perfazendo assim um total de 40 referências bibliográficas.

2 DESENVOLVIMENTO OVÁRICO NORMAL

O desenvolvimento ovárico normal caracteriza-se por 3 etapas principais, nomeadamente, a diferenciação das células germinativas, o crescimento folicular contínuo, e por fim a atresia folicular contínua. [2]

2.1 DIFERENCIAÇÃO DE CÉLULAS GERMINATIVAS

Um dos primeiros eventos de diferenciação sexual ocorre durante a fase bicelular do zigoto, e corresponde à inativação quase completa e aleatória de um dos cromossomas X em todas as células somáticas dos indivíduos femininos. Desta forma, as células somáticas têm apenas alguns genes do cromossoma X ativados, enquanto que as células germinativas têm dois cromossomas X completos. [2]

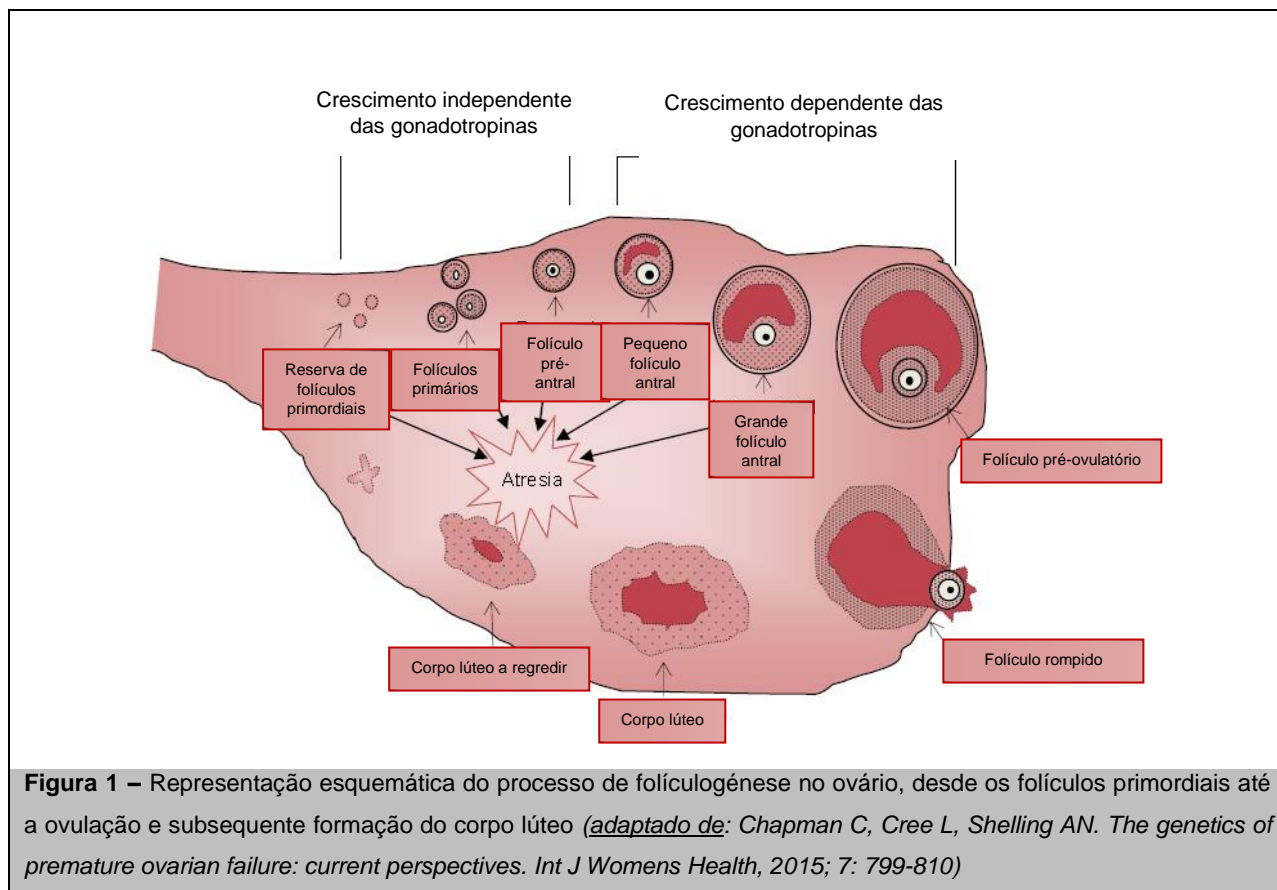
As células germinativas primordiais indiferenciadas vão depois migrar durante a 4ª e a 8ª semanas de gestação, a partir do saco vitelino e até o ápex gonadal, onde são necessárias para o desenvolvimento dos ovários. Na ausência do fator de diferenciação testicular oriundo do cromossoma Y, que é responsável pela produção de substância inibidora mülleriana nos indivíduos de sexo masculino, as células germinativas diferenciam-se em ovogónias primitivas, e iniciam a mitose por volta da 6ª semana de gestação. [2]

A primeira divisão meiótica é iniciada por volta das 15 semanas de gestação, sinalizando a transformação de ovogónias em ovócitos. Esta divisão meiótica é depois suspensa na primeira prófase até à formação dos folículos primordiais. Por volta das 20 semanas de gestação, estruturas medulares infiltram o córtex do ovário e envolvem cada um dos ovócitos por uma única camada de células primordiais da granulosa, começando assim a formação de folículos primordiais. [2]

2.2 CRESCIMENTO FOLICULAR CONTINUO

Como esquematizado na **figura 1**, o recrutamento inicial de folículos é independente das gonadotropinas, isto é, da FSH e da LH. Este processo envolve a diferenciação de folículos primordiais em folículos primários, e a seguir em folículos pré-antrais, sendo que a maioria sofre atresia antes da puberdade. [2,3]

A continuação do desenvolvimento folicular só se inicia perto da puberdade, e torna-se progressivamente sensível e dependente das gonadotropinas. Nestas fases surge o crescimento e desenvolvimento de folículos antrais em folículos pré-ovulatórios maduros ou de Graaf, que serão selecionados para a ovulação ou a atresia. [2,3]



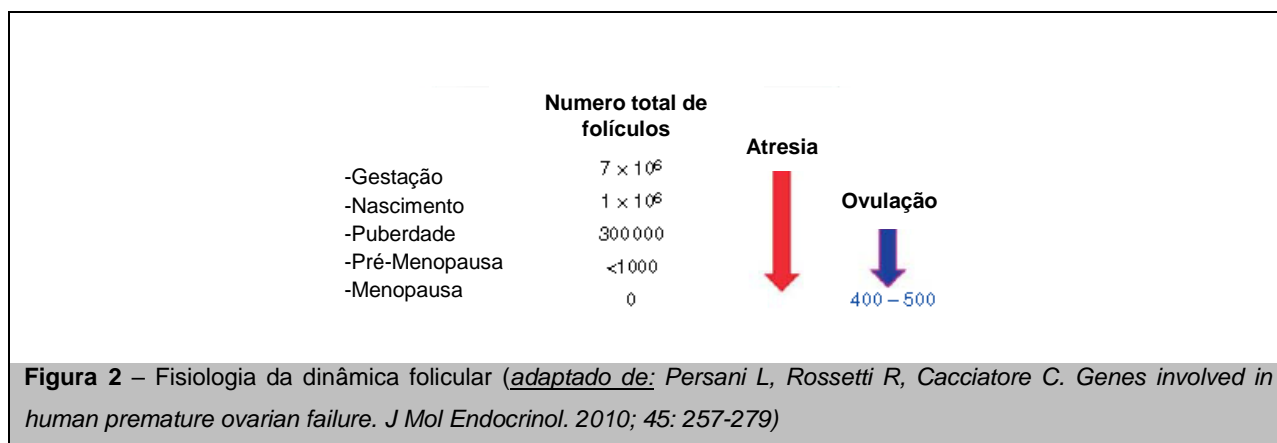
Os folículos contêm geralmente um único ovócito e são constituídos por varias camadas, indicadas a seguir, de dentro para fora do ovário:

- A **camada granulosa** é constituída por um tipo celular que prolifera em conjunto com o desenvolvimento ovocitário. A FSH é responsável pelo início do crescimento folicular nestas células.

- O **fluido folicular** está presente no folículo antral e permite transportar o ovócito para fora do folículo, até à entrada da trompa de Falópio.
- A **teca interna** é composta por células endócrinas que, a partir da puberdade, respondem à LH. Estas células vão sintetizar e secretar androstenediona para as células da granulosa, nas quais ocorre transformação em testosterona e, a seguir, em estradiol mediante ação de uma aromatase.
- A **teca externa** é constituída por tecido conjuntivo, tecido muscular liso e fibras de colagénio. [11]

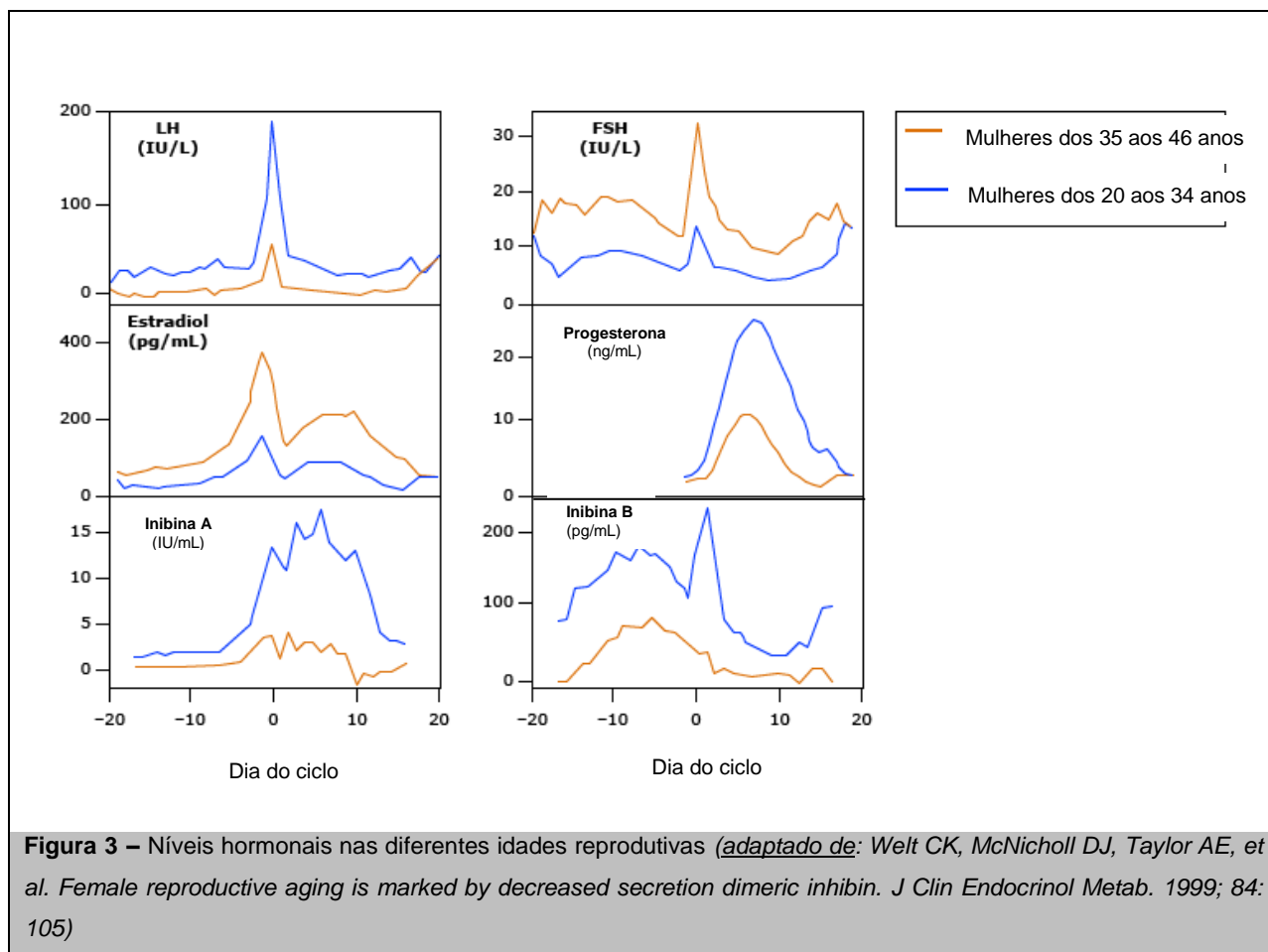
2.3 ATRESIA FOLICULAR CONTINUA

Os ciclos de crescimento folicular com subsequente atresia ocorrem desde a formação dos primeiros folículos primordiais no feto, e resultam numa queda exponencial do número de folículos ao longo do tempo. De facto, como se observa na **figura 2**, existem cerca de 7 milhões de folículos primordiais nos ovários em desenvolvimento durante a embriogénese, mas apenas 300.000 dentre eles serão submetidos a ovulações cíclicas a partir da puberdade. Este processo cíclico ocorre ao longo da vida reprodutiva feminina, sendo que a taxa de depleção folicular começa a acelerar na década anterior à menopausa. [2,8,32]



A atresia é responsável por esta degradação folicular, que pode ocorrer em qualquer fase do crescimento e desenvolvimento folicular. Vários estudos sugerem que, no feto, a depleção folicular é principalmente causada pela apoptose dos ovócitos, enquanto que na vida adulta, é a apoptose das células da granulosa que desempenha um papel preponderante na morte folicular. [2]

O envelhecimento da mulher também está associado a uma diminuição da qualidade dos ovócitos. De facto, o aumento de FSH e a diminuição da produção ovárica de inibinas, como se pode ver na **figura 3**, podem explicar esta diminuição gradual da fecundidade após os 30-35 anos. [2]



3 MANIFESTAÇÕES DA FALÊNCIA OVÁRICA PRECOCE

A FOP é uma doença caracterizada por uma alteração da função ovárica contínua, que se traduz por ciclos menstruais irregulares (oligomenorreia ou amenorreia), aumento das gonadotropinas (FSH) e diminuição do estradiol. No entanto, cerca de 50 a 75% das mulheres continuam a ter uma função ovárica intermitente, e em 5 a 10% dos casos pode ocorrer concepção. Muitas das vezes, a FOP torna-se aparente quando a menstruação não é retomada após a paragem da toma de contraceptivos orais ou após uma gravidez. [5,6]

Sintomas relacionados com deficiência em estrogénio incluem sintomas vasomotores, como ondas de calor e suores noturnos, para além de sintomas secundários à vaginite atrófica, nomeadamente secura vaginal e dispareunia. Pode ainda ocorrer alterações emocionais, designadamente depressão, irritabilidade, ansiedade, diminuição da libido e distúrbios do sono. A osteoporose e a osteopenia também podem aparecer devido ao défice de estrogénios. [6,11,14,22,38]

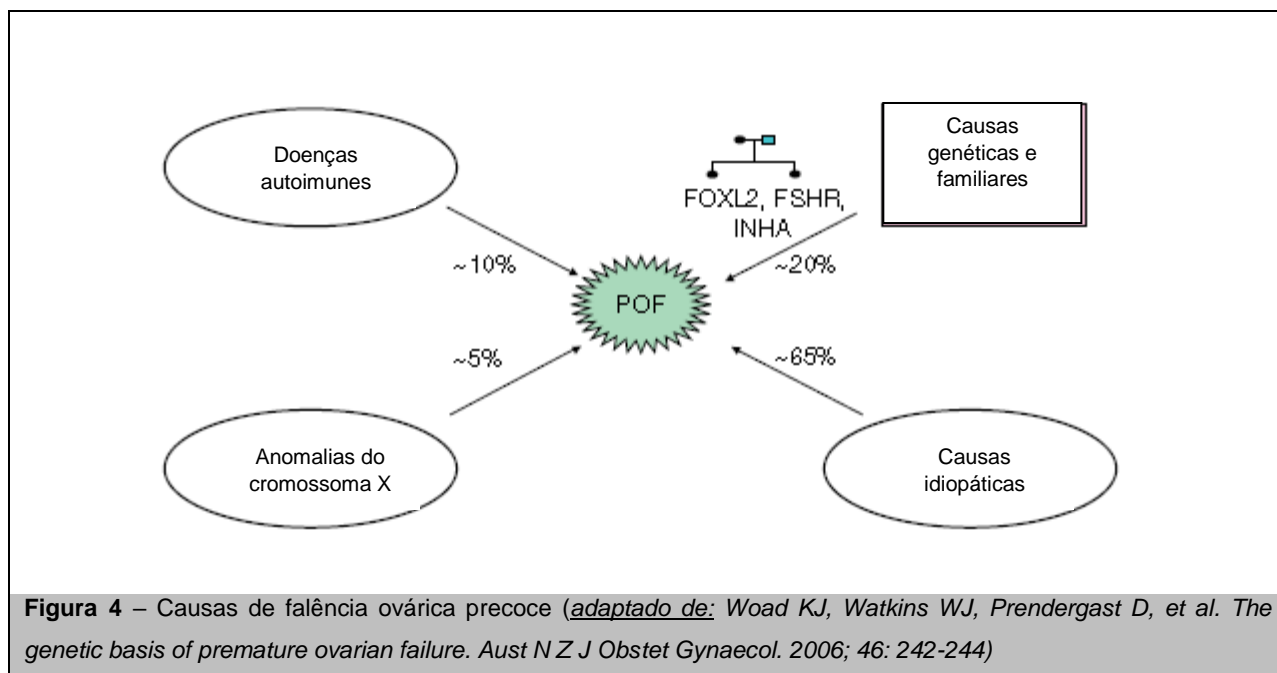
Para além destes sintomas, estas mulheres podem ainda desenvolver:

- **Infertilidade.**
- **Doenças autoimunes**, nomeadamente hipotireoidismo e tiroidite autoimune, entre outras.
- **Doenças cardiovasculares** associadas a disfunção endotelial. Este risco é aumentado pelo síndrome metabólico, que inclui obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes.
- **Doenças do tecido conjuntivo**, designadamente espondilite anquilosante, osteoartrite, psoríase, artrite reumatoide e lúpus eritematoso.
- **Alergias**, como por exemplo rinite e asma alérgica, dermatite de contacto ou atópica, alergia alimentar e intolerância à lactose. [9,20,21,22,27,38]

4 PATOGÉNESE DA FALÊNCIA OVÁRICA PRECOCE

O desenvolvimento ovárico normal é dependente de uma cascata de eventos programados cronologicamente no tempo. Desta forma, existem varias etiologias possíveis para o aparecimento de disfunção ovárica, esquematizadas na **figura 4**, sendo que os mecanismos principais são:

- Depleção inicial da reserva de folículos primordiais.
- Atresia folicular acelerada.
- Maturação e/ou recrutamento anormal de folículos primordiais. [1,8,12]



A FOP é, portanto, considerada uma doença multifatorial e biologicamente heterogênea, que pode ser causada por defeitos genéticos, infeções, doenças autoimunes e doenças metabólicas. Cerca de 25% dos casos são devido a causas iatrogénicas, como por exemplo o tratamento médico oncológico, e em mais de 50% dos casos a etiologia mantém-se desconhecida. [1,7,8]

4.1 DEPLEÇÃO DA RESERVA FOLICULAR INICIAL

A disrupção em qualquer um dos passos durante a formação e migração de células germinativas, a proliferação de ovogónias e a meiose, pode resultar num défice da reserva folicular inicial. Estas mulheres apresentam consequentemente gonadas atroficas e amenorreia primaria por disgenesia gonadal. [19]

Em alguns casos, o número inicial de folículos é, no entanto, suficiente para suportar o desenvolvimento puberal, a iniciação de ciclos menstruais, e até a fertilidade. No entanto, o facto de terem uma reserva folicular menor leva ao desenvolvimento precoce de falência ovárica. [19,21,23]

4.2 DEPLEÇÃO FOLICULAR ACELERADA

A depleção folicular acelerada caracteriza-se pela perda precoce de folículos funcionais, quer por atresia quer por destruição, antes dos 40 anos de idade. As condições patológicas envolvidas nesta redução do número de folículos são responsáveis por disrupção do crescimento folicular e FOP. [1,19,23]

4.2.1 Defeitos do Cromossoma X

As anomalias do cromossoma X são desde há muito tempo consideradas as causas genéticas mais comuns de FOP, representando cerca de 13% dos casos. Estes defeitos são causados por alterações estruturais visíveis no cariótipo que são suficientemente importantes para provocar alterações clínicas. Envolvem defeitos numéricos (monossomia e mosaicíssimo), deleções parciais ou totais, duplicações, e translocações do cromossoma X com cromossomas autossómicos. [1,3,4,7]

O cromossoma X apresenta um papel essencial na manutenção do desenvolvimento e função ovárica. Desta forma, na ausência de um dos cromossomas X, ou por outro lado, na presença de mais do que 2 cromossomas X, as mulheres tornam-se suscetíveis de desenvolver FOP. [4]

4.2.1.1 Monossomia do Cromossoma X

A monossomia X (45,X), também conhecida como síndrome de Turner, é uma das causas mais frequentes de FOP (5% dos casos). Corresponde a um defeito cromossómico que ocorre em 1,5% das concepções e que tem uma incidência de 1:2.500 nados vivos. [1,3,4,8]

Indivíduos com esta síndrome apresentam um fenótipo caracterizado por baixa estatura, pescoço alado, implantação baixa do couro cabeludo, palato alto, tórax quadrado com mamilos espaçados, metacarpos curtos, e disgenesia gonadal traduzida por amenorreia primária e ausência do desenvolvimento puberal. [1,3,4,6,29,40]

Tipicamente, os ovários no síndrome de Turner correspondem a um pequeno aglomerado de tecido conjuntivo, sem folículos ou com poucos folículos atrésicos. Nestas mulheres, a perda dos ovócitos começa geralmente precocemente durante a infância, e deve-se a atresia acelerada dos folículos, que pode ser explicada pela haploinsuficiência de genes *pivots* no cromossoma X, ou alterações meióticas não específicas. [1,3,4,29]

4.2.1.2 Trissomia do Cromossoma X

A trissomia X (47,XXX) é a aneuploidia mais frequente, ocorrendo em 1:1.000 indivíduos. As mulheres afetadas podem apresentar FOP por hipogonadismo hipergonadotrópico, caracterizado por oligomenorreia ou amenorreia secundária. [3,4,40]

Em termos fisiopatológicos, a presença de 3 cromossomas X pode levar a distúrbios meióticos e, secundariamente, a falência ovárica precoce. Para além disso, a sobre-expressão dos genes que deveriam estar inativados pode favorecer o aparecimento de FOP. [4]

4.2.1.3 Anomalias Estruturais e Translocações do Cromossoma X

Deleções no cromossoma X e translocações balanceadas entre os cromossomas X e cromossomas autossómicos estão associadas à FOP. Vários estudos citogenéticos permitiram a identificação de uma região crítica no braço longo do cromossoma X, essencial para o desenvolvimento e função normal dos ovários. Esta região crítica está localizada entre os *loci* Xq13 e Xq27, e é responsável pela regulação epigenética inibitória da expressão de genes autossómicos nos ovócitos. [1,3,4,7]

4.2.1.3.1 Genes Candidatos da Região Crítica

4.2.1.3.1.1 Gene *DIAPH2*

O gene *DIAPH2* (*diaphanous-related formin 2*), localizado no cromossoma Xq22, codifica uma proteína que afeta a citocinese e outros processos morfogénicos mediados por actina, que são essenciais para as etapas iniciais do desenvolvimento folicular e para a divisão celular. Desta forma, a sua mutação leva à alteração da gonadogénese, com consequente infertilidade. [7,15,16]

4.2.1.3.1.2 Gene *POF1B*

O gene *POF1B* (*premature ovarian failure 1B*) está localizado no cromossoma Xq21.1. A sua mutação provoca défice na capacidade de ligar filamentos de actina, levando a apoptose excessiva de células germinativas e resultando assim no desenvolvimento de FOP. [4,16,34]

4.2.1.3.1.3 Gene *PGRMC1*

O gene *PGRMC1* (*progesterone receptor membrane componente 1*) está localizado no cromossoma Xq22q24. Codifica uma proteína expressa em vários tecidos, nomeadamente no fígado, nos rins e nas glândulas adrenais. Para além disso, também atua no sistema reprodutivo feminino, onde está implicada na sinalização da progesterona, suportando os seus efeitos anti-apoptose sobre as células da granulosa. Vários estudos demonstraram que mutações neste gene levam a alteração na ativação do citocromo P450 e aumento da apoptose das células ováricas, causando assim FOP. [4,8]

4.2.1.3.1.4 Gene *XIST*

O gene *XIST* (*X inactivation-specific transcript*) está localizado no cromossoma X13.2, sendo um gene exclusivamente expresso no cromossoma X inativo. Mutações neste gene podem levar a padrões de inativação alterados, resultando em haploinsuficiência de genes essenciais para um correto desenvolvimento ovárico. [15]

4.2.2 Síndromes Genéticas Pleiotrópicas

Em cerca de 1% dos casos, a falência ovárica precoce é uma complicação que faz parte do espectro fenotípico de síndromes genéticas, sendo alguns deles descritos a seguir. [4]

4.2.2.1 Síndrome do X-Frágil

O síndrome do X-frágil é a causa congénita mais comum de falência ovárica precoce, sendo responsável por 6% dos casos. Para além disso, também é uma das formas de atraso mental mais frequente no mundo. [1,39]

É caracterizado pela mutação do gene FMR1 (*familial mental retardation 1*) localizado no cromossoma Xq27.3. Os portadores desta mutação apresentam atraso mental com défices cognitivos e comportamentais, nomeadamente défice de atenção, hiperatividade, défice social e ansiedade. Estes doentes apresentam ainda alterações faciais características (orelhas e mandíbula proeminentes) e doenças de tecido conjuntivo (articulações laxas). A incidência do síndrome do X-frágil é de 1:4000 em homens e de 1:8000 em mulheres. Em relação ao mecanismo genético subjacente, os indivíduos com este síndrome apresentam mutações totais com mais de 200 repetições dos aminoácidos CGG na região não transcrita 5'UTR do gene FMR1, sendo que o valor normal é de 32 repetições destes aminoácidos. [1,3,4,7,30,39]

No que diz respeito as pré-mutações do FMR1, estas são caracterizadas por repetições de 55 a 200 aminoácidos, e estão associadas a efeitos patogénicos que incluem atraso mental, ataxia e FOP. Assim, as pré-mutações do gene FMR1 estão presentes em cerca de 20% das mulheres com FOP, e mais especificamente em 5% nas formas esporádicas e em 15% nas formas familiares. Nestes casos, o número de repetições de CGG está diretamente relacionado com a idade de início da falência ovárica. [1,4,8,30,39]

Em termos fisiopatológicos, as pré-mutações associam-se a um efeito supressor ou inibitório de certos genes essenciais no desenvolvimento ovárico. De facto, a diminuição da formação da proteína FMR1, uma proteína altamente expressa nas células germinativas fetais do ovário, leva à redução do tamanho do conjunto de folículos iniciais. Para além disso, a acumulação de proteína FMR1 mutada nas células da granulosa pode causar efeitos tóxicos sobre o ovário a longo prazo, levando a atresia folicular excessiva. [1,3,4,7]

4.2.2.2 Síndrome de Blefarofimose/Ptose/Epicanto-inverso

O síndrome de blefarofimose/ptose/epicanto-inverso (BPES) é causado pela mutação no gene FOXL2 (*forkhead transcription factor L2*), localizado no cromossoma 3q23. O BPES tipo 1 é um síndrome autossômico dominante caracterizado por uma malformação palpebral complexa associada a falência ovárica precoce. As malformações palpebrais principais incluem blefarofimose, ptose, epicanto inverso e telecanto. [3,4,8,26]

Em relação a patogénese, é importante referir que o gene FOXL2 tem uma função essencial no desenvolvimento de folículos ovários, desde a embriogénese até à vida adulta. Na presença de mutação, ocorre incapacidade de diferenciação das células da granulosa, levando a ativação e depleção precoce dos folículos primordiais. [1,3,4,7,26]

4.2.2.3 Galactosemia

A galactosemia é um distúrbio hereditário do metabolismo da galactose, com uma incidência de 1:30.000 pessoas, e é causada pela deficiência na enzima GALT (*galactose-1-phosphatase uridylyltransferase*), cujo gene está localizado no cromossoma 9p13. A galactose é um açúcar obtido a partir da hidroxilação da lactose pela lactase, uma enzima intestinal, sendo depois convertida em glucose para ser usada como fonte de energia. Desta forma, a alteração do metabolismo da galactose, causada por uma atividade enzimática deficiente, leva ao aumento da sua concentração sérica. [1,4,8,37]

A galactosemia é então responsável por complicações em vários órgãos, nomeadamente no fígado, nos rins, no miocárdio e nos ovários. A FOP, presente em 17% dos casos, é originada a partir do efeito tóxico dos metabólitos da galactose sobre a folículo-génese, provocando resistência às gonadotropinas e consequente diminuição da estimulação ovárica, para além de atresia folicular acelerada por apoptose. [1,4,8]

4.2.2.4 Leucodistrofia Ovária

A leucodistrofia ovária é um termo que descreve a associação de FOP com o síndrome de leucoencefalopatia por destruição da substância branca, que é responsável por degeneração neurológica progressiva. [1,4,8]

Esta doença é causada pela mutação no fator E1F2B (*eukaryotic translation initiation factor*), que tem um papel importante na síntese proteica e na sua regulação sob diferentes níveis de stress, prevenindo assim a acumulação de proteínas desnaturadas durante os períodos de stress celular. A sua mutação leva, portanto, à acumulação destas proteínas, com consequente efeito tóxico no sistema nervoso central. A degeneração ovocitária progressiva também pode resultar deste efeito tóxico, que é responsável pela apoptose dos folículos ovários. [1,4,8]

4.2.2.5 Síndrome de Bloom

O síndrome de Bloom é caracterizado por défice de crescimento, envelhecimento precoce, predisposição à malignidade, instabilidade cromossómica e FOP. Este síndrome resulta da mutação do gene BLM (*bloom syndrome RecQ helicase-like*), localizado no cromossoma 15q26, que ajuda na resposta a danos genómicos, sendo que quando está mutado provoca ruturas cromossómicas. [1,4]

4.2.2.6 Ataxia-Telangiectasia

A ataxia-telangiectasia é um distúrbio neuro-degenerativo autossómico recessivo causado pela mutação no gene ATM (*ataxia-telangiectasia mutada*) localizado no cromossoma 11q22q23. Este gene codifica uma proteína cinase essencial para a resposta celular aos danos genómicos e para a regulação do ciclo celular. [1,4,8]

Os doentes apresentam-se clinicamente com degeneração cerebelar progressiva, traduzida por marcha instável e movimentos descoordenados, para além de telangiectasias oculares. Podem ainda desenvolver imunodeficiências, infeções recorrentes, diabetes insulinoresistente, envelhecimento precoce e radiosensibilidade. Algumas mulheres podem ter insuficiência ovária devido a hipoplasia gonadal por ausência completa de gametas maduros. [1,4,8]

4.2.2.7 Síndrome de Demirhan

O síndrome de Demirhan traduz-se por condrodisplasia acromesomélica, um distúrbio esquelético hereditário caracterizado por baixa estatura, membros curtos e malformações dos pés e das mãos. É causado pela mutação no gene GDF5 (*growth differentiation factor 5*), uma proteína morfogenética do osso que pertence a superfamília das TGF β (*transforming growth factor beta*), e que atua na diferenciação dos condrocitos. [8]

Esta proteína também se liga ao BMPR1B (*bone morphogenetic protein receptor 1B*), que, quando está mutado, leva a anomalias genitais, amenorreia e hipogonadismo hipergonadotrópico, para além do fenótipo esquelético descrito anteriormente. [8]

4.2.2.8 Simfalangismo Proximal

O simfalangismo proximal, um distúrbio autossómico dominante definido por anquilose das articulações interfalângicas proximais, fusão dos ossos do carpo e do tarso, braquidactilia e surdez, é causado pela mutação no gene NOG (*noggin*) localizado no cromossoma 17q22. Este gene codifica um polipéptido que inativa vários membros da superfamília das TGF β (nomeadamente os BMP2,4,7,14 e o GDF5), sendo expresso em múltiplos tecidos incluindo os órgãos reprodutivos femininos. [4]

4.2.2.9 Síndrome de Glicoproteínas Deficientes em Carbohidratos

Defeitos genéticos de enzimas responsáveis pela glicosilação proteica são raros e caracterizam-se por doenças complexas, como é o caso da deficiência de glicoproteínas deficientes em carbohidratos tipo 1A, também chamada de deficiência em fosfomanomutase 2. Este síndrome é causado pela mutação do seu gene localizado no cromossoma 16p13, impedindo assim a conversão de manose-6-fosfato em manose-1-fosfato, sendo esta necessária para a formação de glicoproteínas secretórias. [4,8]

O quadro clínico caracteriza-se por anomalias neurológicas, nomeadamente disfunções cerebelares (ataxia, disartria, dismetria), défice cognitivo, acidentes vasculares, neuropatia periférica, retinite pigmentosa, escoliose, envelhecimento prematuro e ausência da puberdade nas mulheres afetadas. Nestes casos, a FOP deve-se a defeitos na glicosilação de glicoproteínas ováricas essenciais para uma função ovárica normal. [4,8]

4.2.2.10 Síndromes Mitocondriais

Mutações nos genes mitocondriais são também etiologias possíveis para a FOP dado que os ovócitos maduros são aqueles com mais mitocôndrias entre as células do organismo. De facto, as mitocôndrias são acumuladas nos ovócitos durante a ovogénese, tendo um papel essencial na maturação ovocitária, na fertilização e no desenvolvimento embrionário. Assim, a desregulação da dinâmica mitocondrial contribui para um stress oxidativo excessivo, com desencadeamento da apoptose e consequente depleção folicular acelerada. [4]

4.2.2.10.1 Oftalmoplegia Externa Progressiva

A oftalmoplegia externa progressiva (PEO) é uma doença mitocondrial heterogénea que afeta os sistemas neurológicos e musculares, manifestando-se por ataxia sensorial, parkinsonismo, miopatia proximal, fadiga e fraqueza dos músculos oculares. [1,4,8]

Este síndrome é causado pela mutação do gene POLG (*polymerase DNA directed gamma*), localizado no cromossoma 15q25, sendo responsável pela replicação e reparação do DNA mitocondrial. Vários estudos já associaram a PEO com falência ovárica precoce nas mulheres, e atrofia testicular nos homens. [1,4,8]

4.2.2.10.2 Síndrome de Perrault

O síndrome de Perrault é um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por falência ovárica e perda neuro-sensitiva progressiva. Vários genes estão associados a este síndrome, nomeadamente o gene HSD17B4 (*hydroxysteroid 17- β dehydrogenase 4*), o gene HARS2 (*histidyl-tRNA synthetase 2 mitochondrial*), o gene LARS2 (*leucyl-tRNA synthetase 2 mitochondrial*), o gene CLPP (*caseinolytic mitochondrial matrix peptidase proteolytic subunit*), e o gene C10orf2 (*chromosome 10 open reading frame 2*), todos eles essenciais para uma função mitocondrial normal. [4]

4.2.3 Genes Candidatos para a Falência Ovárica Precoce

No que diz respeito a identificação das diferentes causas possíveis de falência ovárica precoce, é importante estudar os diferentes genes envolvidos na folículogénese e na função ovárica. Vários genes já foram assim identificados mediante estudos do genoma, incluindo estudos de associação do genoma, estudos cito-genómicos, sequenciação do genoma, e sequenciação de nova geração. [3,4]

4.2.3.1 Fatores de Transcrição Específicos dos Ovócitos

O início da formação do folículo primordial e da sua diferenciação subsequente em folículos primários é dependente da expressão de genes ou fatores de transcrição específicos dos ovócitos. Mutações nestes genes são responsáveis por folículogénese anómala, e incluem variantes genéticas de mutações *missense* ou *nonsense*, inserções, e deleções, todas elas com defeito funcional severo de significado clínico. [3,4]

4.2.3.1.1 Fator FIGLA

O fator FIGLA (*factor in the germline alpha*) é um fator de transcrição específico do ovócito que tem um papel crucial na formação de folículos primordiais, regulando a expressão dos genes da zona pelúcida. Em caso de mutação, pode levar a haploinsuficiência ou efeito negativo dominante por heterodimerização alterada. De forma geral, isto leva a comprometimento da regulação destes genes críticos para a folículo gênese, resultando assim em perda acelerada dos folículos primordiais. [1,3,4]

4.2.3.1.2 Gene NOBOX

O gene NOBOX (*newborn ovary homeobox*), localizado no cromossoma 7q25, tem um papel essencial na folículo gênese e está associado a FOP em menos de 1% dos casos. Em modelos animais, a deficiência de NOBOX leva a interrupção da folículo gênese precoce e da expressão de genes específicos do ovário. De facto, esta mutação interrompe a sinalização entre as células somáticas e as células germinativas durante o desenvolvimento embrionário, causando aderências juncionais anormais entre os ovócitos. Estes mecanismos levam assim a perda acelerada dos folículos pós-natais, pela inibição da evolução dos folículos primordiais em folículos maduros, e pela sua substituição por tecido fibroso. [1,3,4,7,8]

4.2.3.1.3 Fator SOHLH

Os fatores SOHLH (*spermatogenesis and oogenesis-specific basic hélix-loop-helix*) são fatores de transcrição específicos da ovogênese, que podem estar associados ao desenvolvimento da FOP. O gene do fator SOHLH1 está localizado no cromossoma 9q34, enquanto que o gene do fator SOHLH2 encontra-se no cromossoma 13q13.3. Estes fatores são expressos exclusivamente nos folículos primordiais e primários, sendo reguladores importantes de outros genes específicos dos ovócitos nas fases iniciais da folículo gênese, incluindo os genes NOBOX, FIGLA, BMP15 e GDF9. [1,4]

Em modelos animais, a ausência de SOHLH está associada à infertilidade, secundária à atrofia ovárica e a perda acelerada de folículos, causadas por defeitos na transição de folículos primordiais em primários. [3,4]

4.2.3.1.4 Fatores Forkhead

O gene FOXO4, localizado no cromossoma Xq13, pertence à classe O da família dos fatores de transcrição *forkhead*. É expresso nas células da granulosa, e envolve as vias moleculares da PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*), Alct (*v-alct murine thymoma viral oncogene homolog 1*) e CDKN1B (*cyclin-dependent kinase inhibitor 1B*), o que é sugestivo da sua atuação na fisiologia ovárica. [4]

O gene FOXO3, presente no cromossoma 6p21 é um fator de transcrição que codifica um regulador com efeito supressor potente na ativação de folículos primordiais. A perda da sua função leva a ativação global dos folículos e falência ovárica precoce. [4,7]

Por fim, o gene FOXO1 está localizado no cromossoma 13q14 e corresponde a um fator de transcrição importante na função das células da granulosa e na maturação folicular. [4]

4.2.3.1.5 Gene WNT4

O gene WNT4 (*wingless-type MMTV integration site family, member 4*) está localizado no cromossoma 1p36-p35. Codifica uma proteína sinalizadora extracelular que é secretada nos ovários durante o desenvolvimento fetal precoce, atuando na determinação e diferenciação do sexo feminino. Na presença de mutação deste gene, a taxa de apoptose aumenta progressivamente durante o desenvolvimento folicular. [4]

4.2.3.1.6 Gene NANOS3

O gene NANOS3 (*nanos homolog 3 drosophila*) está localizado no cromossoma 19p13, e é necessário para o desenvolvimento e manutenção das células germinativas primordiais (PGC). Em modelos animais, a mutação do NANOS3 está associada a infertilidade com diminuição do tamanho gonadal, devido a apoptose das PGC durante a migração de células embrionárias. [4]

4.2.3.1.7 Gene CITED2

O gene CITED2 (*Cbp/p300-interacting transactivator with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 2*) está localizado no cromossoma 6q23. Este gene é essencial para o desenvolvimento embrionário precoce, sendo que a sua mutação leva a atraso na diferenciação gonadal. ^[4]

4.2.3.1.8 Gene MSH4

O gene MSH4 (*MutS Homolog 4*) está localizado no cromossoma 1p31, e pertence à família dos reparadores do DNA, apresentando também função na recombinação meiótica. As proteínas associadas formam complexos héterodiméricos essenciais na formação de sinapses entre cromossomas durante o zigoteno. Alterações nestes genes resultam em esterilidade, ovários degenerativos e perda progressiva de ovócitos por falência meiótica. ^[4]

4.2.3.1.9 Gene KITLG

O gene KITLG (*KIT ligand*) está localizado no cromossoma 12q22 e codifica um ligando do recetor da tirosina-cinase que tem um efeito importante durante a ovogénese e a folículogénese. Em modelos animais, a sua deficiência manifesta-se por alteração das PGC. ^[4]

4.2.3.1.10 Gene SPO11

O gene SPO11 (*meiotic protein covalently bound to double-strand break*) está localizado no cromossoma 20q13. Codifica uma proteína envolvida na gametogénese e na formação de sinapses entre cromossomas durante a recombinação meiótica. Em modelos animais, a sua ausência leva a infertilidade com depleção precoce de ovócitos, devido a meiose ineficaz ^[4].

4.2.3.2 Fatores de Crescimento Folicular

4.2.3.2.1 Proteína BMP15

A proteína BMP15 está localizada no cromossoma Xq11.2, e faz parte da superfamília dos TGF β . Está envolvida na estimulação da folículogénese e na promoção da maturação folicular, mediante a regulação da diferenciação e proliferação das células da granulosa. [1,4]

A maioria das mutações conhecidas atinge a região do pro-péptido desta proteína, que é essencial para a dimerização e subsequente formação de proteínas biologicamente ativas. Desta forma, as variantes do gene BMP15 estão associadas a uma redução da produção da proteína ou então à produção de proteína com atividade anómala. O mecanismo subjacente ao desenvolvimento de FOP é desconhecido, mas pensa-se que a haploinsuficiência pode levar a defeitos na sinalização das células da granulosa, com inibição de mecanismos anti-apoptose, e consequentemente aumento da atresia folicular. Desta forma, a mutação deste gene é considerada um fator de predisposição para o desenvolvimento da doença e está presente em 12% dos casos. [1,3,4,8]

4.2.3.2.2 Fator GDF9

O fator GDF9 é um membro da superfamília dos TGF β cujo gene está localizado no cromossoma 5q31.2, e associa-se a FOP em cerca de 4% dos casos. Tal como o gene BMP15, é um regulador do desenvolvimento e maturação dos folículos primordiais, para além de modular a esteroidogénese. Atua ainda nas células da granulosa, estimulando a sua proliferação e modulando a sua sensibilidade ao FSH. [3,8]

4.2.3.2.3 Inibinas

As inibinas, e sobretudo a INHA (*inhibin alpha*) cujo gene está localizado no cromossoma 2q35, correspondem a hormonas glicoproteicas diméricas que pertencem à superfamília das TGF β . [3,4,7]

As inibinas são principalmente produzidas pelas células da granulosa e atuam na hipófise inibindo a produção de FSH. Assim, a diminuição da produção de inibina está associada a produção excessiva de FSH, aumentando o recrutamento de folículos e a depleção folicular. [3,4]

4.2.3.2.4 Gene PTEN

O gene PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) está localizado no cromossoma 10q23, e apresenta um papel importante na ativação precoce dos folículos primordiais, mediante regulação negativa da via do PI3K. Em modelos animais, a mutação deste gene leva a depleção dos folículos primordiais na vida adulta precoce, tal como acontece na FOP. [4]

4.2.3.2.5 Gene CDKN1B

O gene CDKN1B, também conhecido como p27^{Kip1}, está localizado no cromossoma 12p13-p12. Este inibidor regula a proliferação e diferenciação celular em vários tecidos, como por exemplo nos ovários, onde é responsável pela inibição do recrutamento e da ativação dos folículos, promovendo assim a atresia folicular. A mutação deste gene leva à ativação acelerada deste inibidor e rápida depleção folicular. [4]

4.2.3.2.6 Laminina

O gene da laminina LAMC1 (*laminina gamma-1 gene*), está localizado no cromossoma 1q31, e codifica um dos componentes mais abundante da lamina basal. Alguns estudos demonstraram que a sua expressão estava aumentada durante a folículogénese. [7]

4.2.4 Insuficiência Ovária Autoimune

Mecanismos autoimunes estão envolvidos na patogênese da FOP em cerca de 30% dos casos. Vários anticorpos já foram associados à doença, nomeadamente os anticorpos contra as enzimas esteroidogénicas (por exemplo, a desidrogenase 3 β -hidroxiesteroide), as gonadotropinas, o corpo lúteo, a zona pelúcida e os ovócitos. ^[13]

Diversos estudos já demonstraram a associação da FOP com o síndrome de insuficiência autoimune poliglandular, causado por uma mutação autossómica dominante no gene AIRE (*autoimmune regulator*) localizado no cromossoma 21q22.3. Esta mutação leva à diminuição da tolerância imunitária central, ao nível do timo, com ativação excessiva de células T com potencial para reagir contra auto-antígenos. Desta forma, este distúrbio leva à produção de auto-anticorpos que atuam em múltiplos órgãos, sendo responsáveis por várias anomalias multi-sistémicas de aparecimento precoce. Assim, a FOP pode estar associada a vários distúrbios autoimunes endocrinológicos e não endocrinológicos, descritos na **tabela 1**, sendo que os mais frequentes são a tiroidite de Hashimoto, a doença de Addison, o hipoparatiroidismo, mas também a candidíase crónica, o lúpus eritematoso sistémico, e a miastenia gravis. ^[1,4,5,8,13,18,27,28]

Tabela 1 – Síndromes autoimunes endócrinas e não-endócrinas associadas a insuficiência adrenal (*adaptado de: Leshin M. Polyglandular autoimmune syndromes. Am J Med Sci 1985; 290:77*).

Síndrome Autoimune Poliglandular tipo I	
Distúrbios Endócrinos	Prevalência
Hipoparatiroidismo	89
Candidíase mucocutânea crónica	75
Insuficiência adrenal	60
Hipogonadismo primário	45
Hipotireoidismo	12
Diabetes mellitus tipo 1	1
Hipopituitarismo	< 1
Diabetes insipidus	< 1
Não endócrinos	Prevalência
Síndrome de mal absorção	25
Alopecia totalis ou areata	20
Anemia perniciosa	16
Hepatite ativa crónica	9
Vitiligo	4

Síndrome Autoimune Poliglandular tipo II	
Endócrino	Prevalência
Insuficiência adrenal	100
Doença tiroidea autoimune	70
Diabetes mellitus tipo 1	50
Hipogonadismo primário	5-50
Diabetes insipidus	< 1
Não endócrino	Prevalência
Vitiligo	4
Alopecia	< 1
Anemia perniciosa	< 1
Myasthenia gravis	< 1
Purpura trombocitopénica imune	< 1
Síndrome de Sjögren	< 1
Artrite reumatoide	< 1

Em relação à patogénese, a reação autoimunitária no ovário pode ser iniciada pela exposição a um vírus ou outra substância que seja semelhante a algum componente do tecido ovárico. Esta “mímica molecular” vai levar à ativação de linfócitos ou de anticorpos que podem reagir contra o tecido ovárico. Para além disso, também é possível que o vírus danifique o tecido ovárico de tal modo que este se torna antigénico. Por outro lado, um défice na regulação da autoimunidade pode ainda ocorrer, levando à perda da tolerância específica a certos componentes do ovário, e desta forma causar autoimunidade ovárica. Esta autoimunidade causa danos nos folículos em desenvolvimento, sem afetar a reserva de folículos primordiais.^[5,25]

A ooforite autoimune caracteriza-se, portanto, pela inflamação e infiltração da teca interna por macrófagos, células *natural-killer*, linfócitos T, células B e células plasmáticas. Estas mulheres apresentam clinicamente grandes quistos ováricos, atrofia ovárica e falência no desenvolvimento puberal.^[5,13,18]

4.2.5 Toxinas Ováricas

As toxinas associadas a falência ovárica precoce incluem principalmente agentes usados na quimioterapia e radioterapia. Suspeita-se que as infeções víricas também estejam envolvidas, mas ainda não foi estabelecido a sua associação com FOP.^[1]

4.2.5.1 Quimioterapia

A maioria dos agentes quimioterápicos, listados na **tabela 2**, atuam no ciclo de divisão celular, afetando dessa forma os ovócitos que entram na fase de maturação. Estas mulheres apresentam amenorreia durante e logo após a quimioterapia, sendo esta causada pela falta de função ovárica e pela alteração dos níveis hormonais. ^[1,25]

Os agentes alquilantes, nomeadamente a ciclofosfamida, são os fármacos de maior toxicidade para os ovários, estando associados a um risco aumentado de FOP. Estes agentes podem lesar os ovócitos em fase de maturação assim como os ovócitos quiescentes imaturos, causando depleção da reserva de folículos ováricos. ^[15,18]

A extensão dos danos depende do fármaco utilizado, da dose e da duração do tratamento, para além da idade da doente e da sua reserva ovárica inicial. Estima-se que 61% das mulheres com menos de 40 anos expostas à quimioterapia irão desenvolver FOP. ^[15,18]

Tabela 2 – Toxicidade ovárica associada à quimioterapia (*adaptado de: Welt CK. Pathogenesis and causes of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). UpToDate, 2016*)

Fármaco	Classe de Ação
Iperite de azoto	Mecloretamina (agente alquilante)
Clorambucila	Cloroetilamina (agente alquilante)
Ciclofosfamida	Cloroetilamina (agente alquilante)
Melfalano	Mecloretamina (agente alquilante)
Bussulfano	Alquil-alcano sulfonato (agente alquilante)
Procarbazina	Hidrazina substituída
Dacarbazina	Agente de alquilação

4.2.5.2 Terapia de Radiação

Em relação aos efeitos da radioterapia no sistema reprodutivo feminino, a irradiação do abdómen e da cavidade pélvica aumenta o risco de FOP por causar depleção dos folículos ováricos. O grau de lesão depende do campo de irradiação, da idade da doente e da sua reserva ovárica inicial. Em relação à dose, uma dose de 2 Gy é suficiente para reduzir a reserva de ovócitos para metade, e desta forma, uma dose total de radiação de 14-18 Gy pode provocar infertilidade. ^[15,18]

4.2.5.3 Vírus

As infecções víricas, tais como a parotidite, estão associadas a orquite e insuficiência testicular nos homens e, por analogia, tem sido presumido a sua associação com ooforite e insuficiência ovárica nas mulheres. Vários estudos também já associaram a infecção por Citomegalovírus com a falência ovárica em mulheres imunocomprometidas, apresentando nestes casos evidências histológicas de ooforite vírica. ^[1,19]

No entanto, apesar de algumas mulheres com hipogonadismo primário terem tido uma doença vírica antiga, uma relação de causa-efeito não pode ser ainda estabelecida. ^[1]

4.2.5.4 Outras Toxinas

Mulheres com hábitos tabágicos podem iniciar a menopausa cerca de dois anos mais cedo do que as não-fumadoras. Para além disso, a exposição a metais pesados, solventes, pesticidas, plásticos e químicos industriais pode também ter uma repercussão na função ovárica. Estas toxinas podem causar FOP por vários mecanismos, como por exemplo, disrupção hormonal ou imunitária, alteração da proliferação celular, ou morte celular inapropriada. ^[1,15]

4.2.6 Causas Iatrogénicas

Qualquer tipo de cirurgia pélvica tem o potencial de danificar os ovários, afetando a sua função ao longo do tempo. De facto, este tipo de procedimentos pode levar a redução do aporte sanguíneo e inflamação na área ovárica tratada. A embolização da artéria uterina pode também causar FOP pelo mesmo mecanismo. ^[2,15,17]

4.3 HIPOGONADISMO PRIMÁRIO SEM DEPLEÇÃO FOLICULAR

A falência ovárica precoce pode ainda ser causada por distúrbios que levam a hipogonadismo primário sem depleção folicular associada. O hipogonadismo corresponde a um defeito no sistema reprodutor que resulta na diminuição da função das gônadas. A deficiência de hormonas sexuais pode assim resultar no desenvolvimento defeituoso das características sexuais primárias ou secundárias, para além de FOP e infertilidade. De facto, estas mulheres têm tipicamente folículos remanescentes nos seus ovários, mas estes são incapazes de se desenvolver normalmente. ^[21]

4.3.1 Defeitos Enzimáticos Esteroidogénicos

Defeitos genéticos nas enzimas envolvidas na biossíntese de androstenediona, estradiol e cortisol, resultam na diminuição da síntese de estrogénios com consequente aumento dos níveis de FSH. Este hipogonadismo hipergonadotrópico caracteriza-se por amenorreia e ausência do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, apesar da presença de folículos em desenvolvimento. ^[1, 18]

4.3.1.1 Recetor NR5A1

O recetor nuclear NR5A1 (*nuclear receptor subfamily 5 group A member 1*), também conhecido como fator esteroidogénico, é um recetor nuclear localizado no cromossoma 9q33.3. Este gene está envolvido na regulação da esteroidogénese ovárica e na diferenciação sexual gonadal. A mutação deste gene, presente em cerca de 1% das mulheres com FOP, resulta na alteração da atividade dos promotores gonadais que regulam o crescimento folicular, levando assim à formação de ovários hipoplásicos e falência ovárica precoce. ^[1,3,4,8]

O recetor nuclear NR5A1 ainda modula a regulação dos genes que participam no eixo hipotálamo-hipófise-esteroidogénico, nomeadamente a hormona AMH (*anti-müllerian hormone*), o recetor DAX1 (*dosage-sensitive sex reversal adrenal hypoplasia critical region on chromosome X gene 1*) e a proteína StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*). Para além destes genes, também é de referir o CYP11A1 (*cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1*), também chamado de desmolase do colesterol, cuja deficiência leva à ausência de síntese da hormona esteroide. [3,4,7,18]

4.3.1.2 Enzima StAR

A proteína StAR é uma enzima que transporta o colesterol do exterior para o interior da membrana mitocondrial. Doentes com hiperplasia lipoide congénita causada por mutações no gene StAR têm, geralmente, insuficiência adrenal severa logo após o nascimento. Nestes doentes tratados precocemente com esteroides de substituição, não ocorre desenvolvimento puberal. [1]

4.3.1.3 Citocromo CYP17A1

Doentes com deficiência do CYP17A1, que codifica a enzima 17 α -hidroxilase, podem apresentar hiperplasia adrenal congénita, caracterizada pela alteração na esteroidogénese gonadal e adrenal. Assim, durante a puberdade, apresentam tipicamente hipertensão, hipocalcemia e hipogonadismo. As doentes do sexo feminino têm ainda amenorreia primária e caracteres sexuais secundários ausentes. [1,18,19]

4.3.1.4 Gene da Aromatase

O gene do CYP19A1, localizado no cromossoma 15q21, codifica a aromatase, uma enzima essencial para a biossíntese de estrogénios. Tem um papel importante na regulação da diferenciação ovárica e da folículoogénese, através da sua interação com o gene ESR1 (*estrogen receptor 1*). Mutações no CYP19A1 causam ausência de secreção de estradiol, amenorreia primária e androgenização. [1,7]

4.3.1.5 Recetor de Estrogénio

Em relação ao gene ESR1, localizado no cromossoma 6q25.1, este codifica o recetor ER α , um dos subtipos de recetores de estrogénio, enquanto que o ESR2 codifica o ER β . Estes recetores são fatores de transcrição localizados nas células da teca e da granulosa, responsáveis pela regulação de vários genes envolvidos no crescimento e na proliferação celular. A sinalização estrogénica tem um papel crítico na folículo-logénese, sendo responsável pela manutenção dos níveis de FSH que induzem o crescimento folicular, e inibem a apoptose destes folículos. [3,7]

4.3.1.6 Recetor de Androgénio

O recetor AR (*androgen receptor*) tem o seu gene localizado no cromossoma Xq12, e está envolvido na diferenciação sexual e na reprodução. A mutação deste gene resulta em insensibilidade androgénica e fenótipo sexual inverso no homem. No ovário, o gene AR é expresso nos folículos em desenvolvimento, sobretudo nas células da granulosa. Deficiências neste recetor resultam em fenótipos semelhantes ao da FOP e levam à desregulação de genes essenciais para a folículo-logénese. [4]

4.3.1.7 Recetor AMHR2

O gene do recetor AMHR2 (*anti-müllerian hormone receptor type 2*) está localizado no cromossoma 12q13, e tem um efeito crucial no desenvolvimento e manutenção dos órgãos reprodutivos. De facto, vários estudos demonstraram que o nível de AMH correlaciona-se com o número de folículos primordiais remanescentes. [4,25]

4.3.2 Defeitos nos Recetores das Gonadotropinas

4.3.2.1 Recetor da FSH e da LH

Os recetores FSHR (*follicle-stimulating hormone receptor*) e LHR (*luteinizing hormone receptor*) têm um papel importante durante as fases do crescimento e desenvolvimento folicular dependentes de gonadotropinas. A FSH e a LH são secretadas pela hipófise anterior em resposta à estimulação pulsátil de hormonas libertadoras de gonadotropinas (GnRH) provenientes do hipotálamo. O eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal é depois terminado pelo feedback negativo da secreção na hipófise de esteroides e de substâncias não-esteroides (estradiol, progesterona e inibinas). As mutações nestes genes são responsáveis pela ausência deste feedback negativo, aumentando assim a concentração de FSH, e causando FOP. [3,8,31,32]

O gene do FSHR está localizado no cromossoma 2p21 e regula o desenvolvimento folicular. Assim, a ligação do FSH ao seu recetor, uma proteína G localizada nas células da granulosa dos pequenos folículos antrais, controla a função gonadal mediante a estimulação da produção de estrogénio, do crescimento folicular e da maturação ovocitária. Mutações neste gene levam a redução da capacidade de ligação e de transdução de sinal, provocando resistência à FSH e aumento do nível sérico basal desta hormona. Desta forma, ocorre deficiência de estrogénios e consequente redução da reserva ovárica. Mulheres com resistência completa à FSH apresentam ovários hipoplásicos e desenvolvimento folicular incompleto, para além de serem inférteis devido à ausência de puberdade e amenorreia primária. [1,3,4,7,31]

Em relação ao LHR, este tem o seu gene localizado no cromossoma 2p21 e tem ação na maturação ovocitária e no crescimento folicular. Para além disso, a ativação do LHR está envolvida na promoção da ovulação e na esteroidogénese ovárica. A resistência ao LH é caracterizada pela ausência de ovulação, traduzida por oligomenorreia ou amenorreia secundária. [3,7,31]

4.3.2.2 Pseudo-hipoparatiroidismo e Mutações no Gene da Subunidade Gs α

O primeiro elemento intracelular dependente dos recetores das gonadotropinas é o Gs α , uma proteína G cuja ativação leva à estimulação dos recetores da FSH e da LH, para além da regulação da via do AMPc (*cyclic adenosine monophosphate*). Esta proteína é codificada pelo gene GNAS1 (*guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating activity polypeptide 1*) localizado no cromossoma 20q13. [1,8]

A perda de função causada pela mutação deste gene traduz-se por pseudo-hipoparatiroidismo tipo 1A, uma forma generalizada de resistência hormonal, que também é chamada de osteodistrofia hereditária de Albright. Múltiplos recetores hormonais, presentes em vários órgãos-alvos, podem ser ativados por estas proteínas G, nomeadamente nos rins (PTH, *parathormone*), na tiroide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), na glândula pituitária (GHRH, *growth hormone releasing hormone*), e nas gonadas (FSH e LH). Desta forma, os indivíduos afetados podem desenvolver várias disfunções para além do pseudo-hipoparatiroidismo, como por exemplo hipotiroidismo e função gonadal anormal por resistência às gonadotropinas. [1,8]

5 CONCLUSÕES

A falência ovárica precoce é uma das causas mais comuns de amenorreia em mulheres com menos de 40 anos de idade. Apesar de 75 a 90% dos casos de FOP serem idiopáticos, cada vez mais são identificados fatores genéticos responsáveis por esta doença heterogénea.

Em termos de fisiopatologia, a FOP pode ser secundária a 3 grandes mecanismos, nomeadamente: (1) depleção inicial da reserva de folículos primordiais; (2) atresia folicular acelerada; ou (3) hipogonadismo primário sem depleção folicular.

A depleção folicular acelerada é o mecanismo mais frequentemente envolvido na patogénese da falência ovárica precoce propriamente dita, e pode ser causada por uma panóplia de causas genéticas, designadamente defeitos do cromossoma X, síndromes genéticas pleiotrópicas, defeitos dos fatores de transcrição específicos dos ovócitos e do crescimento folicular. Destas etiologias, o síndrome de Turner e o síndrome do X-frágil são as causas mais comuns de FOP. Para além destas causas genéticas, algumas infeções, doenças metabólicas, distúrbios autoimunes e eventos iatrogénicos podem ainda levar ao desenvolvimento da FOP.

A falência ovárica precoce também pode associar-se a distúrbios que levam a hipogonadismo primário sem depleção folicular. Nestes casos, são de salientar defeitos enzimáticos esteroidogénicos e defeitos nos recetores das gonadotropinas, que são responsáveis por quadros de disgenesia gonadal devido à resistência hormonal.

Nestes últimos anos, e mediante o desenvolvimento de novas técnicas de sequenciação do genoma, foi possível identificar varias anomalias cromossómicas, mutações genéticas pontuais e polimorfismos genéticos associados a falência ovárica precoce. O conhecimento destas diferentes etiologias permite assim aumentar a capacidade de diagnóstico e, portanto, uma deteção mais rápida da doença. Desta forma, o tratamento dirigido para a correção da causa é iniciado mais precocemente, permitindo atrasar o desenvolvimento de complicações associadas a FOP, nomeadamente a infertilidade, cujo o único tratamento é a doação de ovócitos.

6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Welt CK. **Pathogenesis and causes of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure).** UpToDate, Nov 2015 (literature review: Apr 2016). Acessível em:
<http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-causes-of-spontaneous-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-failure>
2. Welt CK. **Ovarian development and failure (menopause) in normal women.** UpToDate, Oct 2015 (literature review: Apr 2016). Acessível em:
<http://www.uptodate.com/contents/ovarian-development-and-failure-menopause-in-normal-women>
3. Chapman C, Cree L, Shelling AN. **The genetics of premature ovarian failure: current perspectives.** Int J Womens Health, 2015 ; 7: 799-810
4. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, et al. **Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities.** Hum Reprod Update, 2015; 21(6): 787-808.
5. Nelson LM. **Clinical features and diagnosis of autoimmune primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure).** UpToDate, Sep 2015 (literature review: Apr 2016). Acessível em:
<http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-autoimmune-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-failure>
6. Nelson LM. **Clinical manifestations and evaluation of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure).** UpToDate, Jul 2015 (literature review : Apr 2016). Acessível em:
<http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-spontaneous-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-failure>
7. Pouresmaeili F, Fazeli Z. **Premature ovarian failure: a critical condition in the reproductive potential with various genetic causes.** Int J Fertil Steril, 2014; 8(1): 1-12.
8. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. **Genes involved in human premature ovarian failure.** J Mol Endocrinol, 2010; 45: 257-279.
9. Haller-Kikkatalo K, Uibo R, Kurg A et al. **The prevalence and phenotypic characteristics of spontaneous premature ovarian failure: a general population registry-based study.** Hum Reprod, 2015; 30(5): 1229-1238

10. **Diseases and conditions: premature ovarian failure.** Mayo Clinic, 2014. Acessível em:
<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/premature-ovarian-failure/basics/definition/con-20028351>
11. Hill MA. **Ovary development.** Embryology, 2015 (literature review: May 2016). Acessível em:
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Ovary_Development
12. Shelling AN. **Premature ovarian failure.** Reproduction, 2010; 140: 633-641
13. Goswami D, Conway GS. **Premature ovarian failure.** Horm Res, 2007; 68: 196-202
14. Beck-Peccoz P, Persani P. **Premature ovarian failure.** Orphanet J Rare Dis, 2006; 1-9
15. Goswami D, Conway GS. **Premature ovarian failure.** Hum Reprod Update, 2005; 11(4): 391-410
16. Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, et al. **Premature ovarian failure.** Mol Cell Endocrinol, 2000; 161: 53-57
17. Conway GS. **Premature ovarian failure.** Br Med Bull, 2000; 6(3): 643-649
18. Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. **Premature ovarian failure.** Endocrinol Metab Clin North Am, 1998; 27(4): 989-1006
19. Popat V, Nelson LM. **Drugs and diseases: ovarian insufficiency.** Medscape J Med, 2013. Acessível em:
<http://emedicine.medscape.com/article/271046-overview>
20. **Primary ovarian insufficiency: fact sheet.** Hormone Health Network, 2011; 51-52
21. **Primary ovarian insufficiency: get the facts about treatment.** MedicineNet, 2013. Acessível em:
http://www.medicinenet.com/premature_ovarian_failure_pof/article.htm
22. Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. **The long-term risks of premature ovarian insufficiency.** Gynecol Endocrinol. 2016; 3(8): 61-66
23. **Primary ovarian insufficiency (POI) : condition information.** Int J Disabil Hum Dev, 2013. Acessível em:
<https://www.nichd.nih.gov/health/topics/poi/conditioninfo/pages/default.aspx>
24. Menopause Health Center. **Primary ovarian insufficiency: topic overview.** WebMD, 2016. Acessível em:
<http://www.webmd.com/menopause/tc/premature-ovarian-failure-topic-overview>
25. **Premature ovarian failure.** Wikipedia, 2016. Acessível em:
https://en.wikipedia.org/wiki/Premature_ovarian_failure

26. Nuovo S, Passeri M, Di Benedetto E, et al. **Characterization of endocrine features and genotype-phenotypes correlations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome type 1.** J Endocrinol Invest, 2015.
27. Kovanci E, Schutt AK. **Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment.** Obstet Gynecol Clin N Am, 2015; 153-161
28. Goswami D. **Primary ovarian insufficiency: the paradox of menopause in young women.** MAMC J Med Sci, 2015; 1: 3-5
29. Backeljauw P. **Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome.** UpToDate, Apr 2016. Acessível em:
<http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-turner-syndrome>
30. Van Esch H. **Fragile X syndrome: clinical features and diagnosis in children and adolescents.** UpToDate, Apr 2016. Acessível em:
<http://www.uptodate.com/contents/fragile-x-syndrome-clinical-features-and-diagnosis-in-children-and-adolescents>
31. Laissue P. **A etiological coding sequence variants in non-syndromic premature ovarian failure: from genetic linkage to next generation sequencing.** Mol Cell Endocrinol, 2015; 411: 243-257
32. American Pregnancy Association. **Premature ovarian failure: premature menopause.** 2015. Acessível em:
<http://americanpregnancy.org/womens-health/premature-ovarian-failure>
33. Cohe, J, Chabbert-Buffet N, Darai E. **Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder: a plea for universal definitions.** J Assist Reprod Genet, 2015.
34. Ledig S, Preisler-Adams S, Morlot S, et al. **Premature ovarian failure caused by a heterozygous missense mutation in POF1B and a reciprocal translocation 46,X,t(X;3)(q21.1;q21.3).** Sex Dev, 2015; 9: 86-90.
35. Kuohung W, Hornstein M. **Causes of female infertility.** UpToDate, Apr 2016. Acessível em:
<http://www.uptodate.com/contents/causes-of-female-infertility>
36. Nelson LM. **Patient information: early menopause (primary ovarian insufficiency) (beyond the basics).** UpToDate, Aug 2015 (literature review : Apr 2016). Acessível em:
<http://www.uptodate.com/contents/early-menopause-primary-ovarian-insufficiency-beyond-the-basics>

37. Sutton VR. **Galactosemia: Management and outcome.** UpToDate, Dec 2015 (literature review: Apr 2016). Acessível em:
<http://www.uptodate.com/contents/galactosemia-management-and-outcome>
38. Nelson LM, Calis KA. **Management of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure).** UpToDate, Aug 2015 (literature review: Apr 2016). Acessível em:
<http://www.uptodate.com/contents/management-of-spontaneous-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-failure>
39. Wilkins-Haug L. **Prenatal screening and diagnosis for fragile X syndrome.** UpToDate, Jan 2016. Acessível em:
<http://www.uptodate.com/contents/prenatal-screening-and-diagnosis-for-fragile-x-syndrome>
40. Bacino CA. **Sex chromosome abnormalities.** UpToDate, Feb 2015 (literature review: Apr 2016). Acessível em:
<http://www.uptodate.com/contents/sex-chromosome-abnormalities>